

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 710 657 A1

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:

08.05.1996 Patentblatt 1996/19

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: C07D 263/24, A61K 31/42

(21) Anmeldenummer: 95116483.9

(22) Anmeldetag: 19.10.1995

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT  
SE

(30) Priorität: 02.11.1994 DE 4439110

16.03.1995 DE 19509093

(71) Anmelder: MERCK PATENT GmbH

D-64293 Darmstadt (DE)

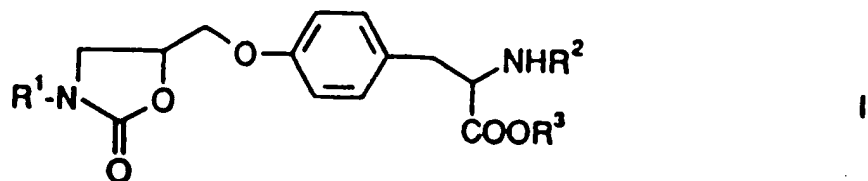
(72) Erfinder:

- Gante, Joachim, Prof.  
D-64291 Darmstadt (DE)

- Juraszyk, Horst, Dr.  
D-64342 Seeheim (DE)
- Raddatz, Peter, Dr.  
D-64342 Seeheim (DE)
- Wurziger, Hanns, Dr.  
D-64291 Darmstadt (DE)
- Bernotat-Danielowski, Sabine, Dr.  
D-61231 Bad Nauheim (DE)
- Melzer, Guido, Dr.  
D-65713 Hofheim/Ts (DE)
- Wiesner, Matthias, Dr.  
D-55128 Mainz (DE)
- Flitschen, Claus, Dr.  
D-64407 Fr.-Crumbach (DE)

(54) Adhäsionsrezeptor-Antagonisten

(57) Verbindungen der Formel I

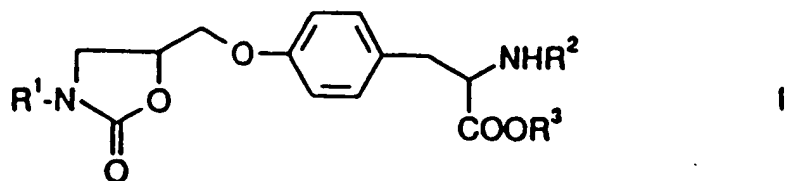


worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, hemmen die Bindung von Fibrinogen an den entsprechenden Rezeptor und können zur Behandlung von Thrombosen, Osteoporosen, Tumorerkrankungen, Apoplexie, Herzinfarkt, Ischämien, Entzündungen, Arteriosklerose und osteolytischen Erkrankungen eingesetzt werden.

EP 0 710 657 A1

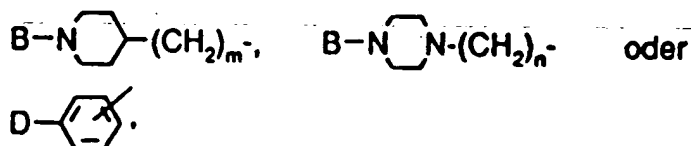
## Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Oxazolidinon-Derivate der Formel I



15 worin

R¹



30 R² H, A, Ac, A-SO₂-, Ar-SO₂- oder eine konventionelle Aminoschutzgruppe,

R³ H, A, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, Ar oder Ar-(CH₂)ₖ-,

A Alkyl mit 1 bis 16 C-Atomen,

35 B H, A oder H₂N-C(=NH)-,

D H₂N-CH₂-, H₂N-C(=NH)- oder H₂N-C(=NH)-NH-CH₂, wobei die primären Aminogruppen auch mit konventionellen Aminoschutzgruppen versehen sein können,

40 Ac Alkanoyl mit 1 bis 10 C-Atomen oder Aroyl mit 7 bis 11 C-Atomen,

Ar unsubstituiertes oder durch A, Cl, Br, I, OA, OH, NO₂, CN, NH₂, NHA oder NA₂ mono- und/oder disubstituiertes Phenyl oder Benzyl,

45 m 0, 1, 2, 3 oder 4,

n 2, 3 oder 4 und

k 1, 2, 3 oder 4 bedeuten,

50 sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

Ähnliche Verbindungen sind aus der EP-A1-0 381 033 bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

65 Diese Aufgabe wurde durch die Erfindung gelöst. Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I sowie ihre Solvate und Salze bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor allem wirken sie als Integrin-Inhibitoren, wobei sie insbesondere die Wechselwirkungen der β₃- oder β₅-Integrin-Rezeptoren mit Liganden hemmen. Besondere Wirksamkeit zeigen die Verbindungen im Falle der Integrine αᵥβ₃, αᵥβ₅ und αᵢᵇβ₃. Diese Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von J.W. Smith et al. in J. Biol. Chem. 2265, 12267-12271

(1990) beschrieben wird. Insbesondere hemmen sie die Bindung von Fibrinogen, Fibronectin und des von-Willebrand-Faktors an den Fibrinogenrezeptor der Blutplättchen (Glykoprotein IIb/IIIa) als auch die Bindung derselben und weiterer adhäsiver Proteine, wie Vitronectin, Kollagen und Laminin, an die entsprechenden Rezeptoren auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen. Die Verbindungen beeinflussen somit Zell-Zell- und Zell-Matrix-Wechselwirkungen. Sie verhindern insbesondere die Entstehung von Blutplättchenthromben und können daher zur Behandlung von Thrombosen, Apoplexie, Herzinfarkt, Angina pectoris, osteolytischen Erkrankungen, insbesondere Osteoporose, Antiangiogenese und Restenose nach Angioplastie, Ischämien, Entzündungen, Arteriosklerose und von akutem Nierenversagen verwendet werden. Ferner haben die Verbindungen einen Effekt auf Tumorzellen, indem sie deren Metastasierung hemmen. Somit können sie auch als Anti-Tumor-Mittel eingesetzt werden.

Es gibt Hinweise, daß Tumorzellen durch Mikrothrombi in die Gefäße gelangen und somit vor der Detektion durch die Zellen des Immunsystems geschützt sind. Ebenso wirken Mikrothrombi unterstützend auf die Bindung der Tumorzellen an die Gefäßwände. Da die Bildung der Mikrothrombi im Zusammenhang mit der Fibrinogen-Bindung zum Fibrinogen-Rezeptor (Glycoprotein IIb/IIIa) steht, gelten Fibrinogen-Bindungs-Inhibitoren ebenfalls als Metastase-Inhibitoren.

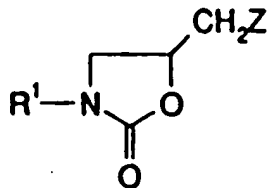
Die Verbindungen eignen sich zudem als antimikrobielle Wirkstoffe, die Infektionen, wie sie beispielsweise durch Bakterien, Pilze oder Hefen ausgelöst werden, verhindern können. Die Substanzen können daher vorzugsweise als begleitende antimikrobielle Wirkstoffe gegeben werden, wenn Eingriffe an Organismen vorgenommen werden, bei denen körperfremde Stoffe, wie z.B. Biomaterialien, Implantate, Katheter oder Herzschrittmacher, eingesetzt werden. Sie wirken als Antiseptika. Antimikrobielle Aktivitäten der Verbindungen können z.B. nach der Methode von P. Valentin-Weigand et al., beschrieben in Infection and Immunity, 2851-2855 (1988), nachgewiesen werden.

Die anderen Eigenschaften der Verbindungen können nach Methoden nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 462 960 beschrieben sind. Die Hemmung der Fibrinbindung an den Fibrinogenrezeptor kann nach der Methode nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 381 033 angegeben ist. Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung läßt sich in vitro nach der Methode von Born (Nature 4832, 927-929, 1962) nachweisen.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der angegebenen Formel I sowie von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolyisierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, oder daß man

(b) eine Verbindung der Formel II



II

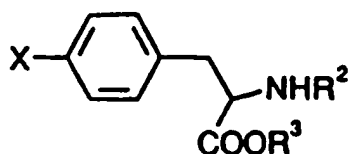
worin

Z Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe

bedeutet, und

R¹ die oben angegebene Bedeutung besitzt,

mit einer Verbindung der Formel III



III,

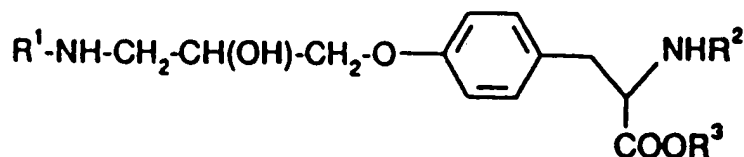
worin

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die angegebenen Bedeutungen haben

und

X OH oder einen aus OH ableitbaren salzartigen Rest bedeutet, umgesetzt, oder daß man

(c) eine Verbindung der Formel IV

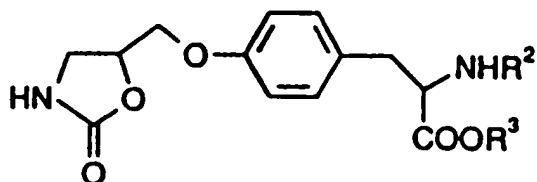


IV,

worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die angegebenen Bedeutungen haben,  
mit einem reaktionsfähigen Derivat der Kohlensäure umgesetzt, oder daß man

(d) eine Verbindung der Formel V



V,

worin

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel VI



VI,

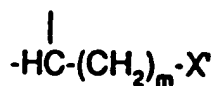
worin

B die angegebene Bedeutung hat

und

Y

5



10

oder  $>\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{X}'$ ,

worin

15

m und n die bereits angegebenen Bedeutungen haben und

X' Cl, Br, I oder eine andere, leicht nucleophil verdrängbare Abgangsgruppe ist, bedeutet,

20

umsetzt,

(e) zur Herstellung einer Guanidinomethylverbindung der Formel I ( $\text{R}^1$  = einfach durch  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-\text{CH}_2-$  substituierter Phenylrest) eine Aminoverbindung entsprechend der Formel I, die jedoch anstelle des Restes  $\text{R}^1$  eine Aminomethylphenylgruppe enthält, mit einem amidinierenden Mittel behandelt, oder daß man

25

(f) einen Rest  $\text{R}^3$  in einen anderen Rest  $\text{R}^3$  umwandelt, indem man einen Ester der Formel I verseift, oder eine Carbonsäure der Formel I verestert, oder daß man

(g) (einen) Rest(e)  $\text{R}^1$  und/oder  $\text{R}^2$  in (einen) andere(n) Rest(e)  $\text{R}^1$  und/oder  $\text{R}^2$  umwandelt, und/oder daß man

30

(h) eine Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze überführt.

Die Verbindungen der Formel I besitzen mindestens ein chirales Zentrum und können daher in mehreren enantiomeren Formen auftreten. Alle diese Formen (z.B. D- und L-Formen) und deren Gemische (z.B. die DL-Formen) sind in der Formel I eingeschlossen.

35

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter A, B, D, X, Y, Z,  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^3$ , Ac, Ar, k, m und n die bei den Formeln I bis VI angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist. Falls mehrere gleich bezeichnete Gruppen im Molekül vorhanden sind, können sie unabhängig voneinander verschiedene Definitionen annehmen.

40

In den vorstehenden Formeln hat die Gruppe A 1-6, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. Im einzelnen bedeutet A vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl.

$\text{R}^1$  ist vorzugsweise ein in 4-Stellung, aber auch in 2- oder 3-Stellung wie angegeben substituierter Phenylrest, im einzelnen bevorzugt 2-, 3- oder (insbesondere) 4-Aminomethylphenyl, 2-, 3- oder (insbesondere) 4-Amidinophenyl, 2-, 3- oder 4-Guanidinomethylphenyl, wobei in allen Fällen die primären Aminogruppen auch mit konventionellen Aminoschutzgruppen versehen sein können. Ferner ist  $\text{R}^1$  auch bevorzugt ein 4-Piperidyl-, 4-Piperidylmethyl-, 4-Piperidylethyl-, 1-Amidino-4-piperidyl-, 1-Amidino-4-piperidylmethyl-, 4-Piperaziny lethyl-, 4-Piperaziny lpropyl-, 4-Piperaziny lbutyl-, 1-Amidino-4-piperaziny lethyl- oder ein 1-Amidino-4-piperaziny lpropyl-Rest.

45

$\text{R}^2$  steht vorzugsweise für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder n-Butylsulfonyl, Toluolsulfonyl oder eine konventionelle Aminoschutzgruppe.

50

$\text{R}^3$  ist bevorzugt Wasserstoff, Methyl oder Ethyl.

Ar ist vorzugsweise unsubstituiertes Phenyl oder 4-Methylphenyl, Ac ist vorzugsweise Alkanoyl mit 1-6 C-Atomen wie Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl oder Caproyl, ferner Benzoyl, Toluyl, 1- oder 2-Naphthoyl oder Phenylacetyl.

55

Die Parameter k und m sind vorzugsweise 0 oder 1. Der Parameter n ist vorzugsweise 2 oder 3.

Unter den Verbindungen der Formel I sind diejenigen bevorzugt, in denen mindestens einer der angegebenen Reste, Gruppen und/oder Parameter eine der angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige Gruppen von bevorzugten Verbindungen sind diejenigen der Formeln Ia bis If, die der Formel I entsprechen, worin jedoch

- in la R<sup>1</sup> Amidinophenyl bedeutet;
- in lb R<sup>1</sup> Amidinophenyl und  
R<sup>2</sup> Wasserstoff bedeutet;
- 5 lc R<sup>1</sup> Aminomethylphenyl und  
R<sup>3</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet;
- ld R<sup>1</sup> Amidinophenyl und  
10 R<sup>3</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet;
- le R<sup>1</sup> Piperidylmethyl und Piperidylethyl und  
R<sup>2</sup> Wasserstoff oder A-SO<sub>2</sub> bedeutet;
- 15 lf R<sup>1</sup> 1-Amidinopiperidylmethyl und  
R<sup>2</sup> Wasserstoff oder A-SO<sub>2</sub> bedeutet;
- lg R<sup>1</sup> Piperazinoethyl oder -propyl und  
R<sup>2</sup> Wasserstoff oder A-SO<sub>2</sub> bedeutet;
- 20 lh R<sup>1</sup> 1-Amidinopiperazinoethyl oder -propyl und  
R<sup>2</sup> Wasserstoff oder A-SO<sub>2</sub> bedeutet.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; ferner EP-A1-0 381 033, EP-A1-0 462 960) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Verbindungen der Formel I können erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber an Stelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die an Stelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die an Stelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die an Stelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch an Stelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR'' tragen, worin R'' eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an einer anderen Stelle des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl- (z.B. 2,4-Dinitrophenyl (DNP)), Aralkoxymethyl- (z.B. Benzyloxymethyl (BOM)) oder Aralkylgruppen (z.B. Benzyl, 4-Nitrobenzyl, Triphenylmethyl). Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren im weitesten Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxy-carbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie Phenoxyacetyl; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichloroethoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl (BOC), 2-Jodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie Benzyloxycarbonyl (CBZ), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc). Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC, DNP und BOM, ferner CBZ, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die

gewünschte chemische Reaktion an einer anderen Stelle des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. tert.-Butyl, Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl und Acetyl, wobei Benzyl und Acetyl besonders bevorzugt sind.

Die als Ausgangsstoffe zu verwendenden funktionellen Derivate der Verbindungen der Formel I können nach üblichen Methoden hergestellt werden, wie sie z.B. in den genannten Standardwerken und Patentanmeldungen beschrieben sind, z.B. durch Umsetzung von Verbindungen, die den Formeln II und III entsprechen, wobei jedoch mindestens eine dieser Verbindungen eine Schutzgruppe an Stelle eines H-Atoms enthält.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z.B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit Trifluoressigsäure oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie Dimethylformamid (DMF), halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO), ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. Trifluoressigsäure wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70%iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°; vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die BOC-Gruppe kann z.B. bevorzugt mit 40%iger Trifluoressigsäure in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5 n HCl in Dioxan bei 15-60° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5-20%igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-50°. Eine Abspaltung der DNP-Gruppe gelingt z.B. auch mit einer etwa 3-10%igen Lösung von 2-Mercaptoethanol in DMF/Wasser bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z.B. BOM, CBZ oder Benzyl) können z.B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z.B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z.B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z.B. gut an 5-10%igem Pd-C in Methanol bei 20-30°.

Verbindungen der Formel I können bevorzugt auch durch Reaktion einer Verbindung der Formel II mit einem Phenolderivat der Formel III erhalten werden. Dabei bedient man sich zweckmäßig der an sich bekannten Methoden zur Herstellung von Ethern.

Die Fluchtgruppe Z bedeutet vorzugsweise Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyloxy wie Methan- oder Ethansulfonyloxy oder C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>-Arylsulfonyloxy wie Benzol-, p-Toluol- oder 1- oder 2-Naphthalinsulfonyloxy.

Die Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart einer zusätzlichen Base, z.B. eines Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxids oder carbonats wie Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie THF oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und 200, vorzugsweise zwischen 0 und 120°. Falls die Fluchtgruppe E von I verschieden ist, empfiehlt sich ein Zusatz eines Iodids wie Kaliumiodid.

Die Ausgangsstoffe der Formel II sind in der Regel neu. Sie können z.B. hergestellt werden durch Reaktion eines substituierten Anilins der Formel R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub> mit einer Verbindung der Formel R<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>-CHR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>OH (worin R<sup>5</sup> Z, R<sup>6</sup> OH oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen auch O bedeuten) zu einer Verbindung der Formel R<sup>1</sup>-NH-CH<sub>2</sub>-CHR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>OH (worin R<sup>6</sup> OH bedeutet), Reaktion mit einem Derivat der Kohlensäure wie Diethylcarbonat zu 3-R<sup>1</sup>-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinonen und gegebenenfalls Umwandlung der Hydroxymethylgruppe in eine CH<sub>2</sub>Z-Gruppe, z.B. mit SOCl<sub>2</sub>, SOBr<sub>2</sub>, Methansulfonylchlorid oder p-Toluolsulfonylchlorid. Die Verbindungen der Formel III sind in der Regel bekannt oder in Analogie zu bekannten Verbindungen aus geeigneten Phenolderivaten oder aus Phenol herstellbar.

Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden durch Reaktion einer Verbindung der Formel IV (oder eines reaktionsfähigen Derivats davon) mit einem reaktiven Derivat der Kohlensäure.

Als Kohlensäurederivate eignen sich insbesondere Dialkylcarbonate wie Diethylcarbonat, ferner auch Chlorameisensäurealkylester wie Ethyl-chlorformiat. Bevorzugt dient das Kohlensäurederivat, das zweckmäßig im Überschuß eingesetzt wird, auch als Lösungs- bzw. Suspensionsmittel. Es kann aber auch eines der angegebenen Lösungsmittel anwesend sein, sofern es bei dieser Umsetzung inert ist. Weiterhin empfiehlt sich der Zusatz einer Base, insbesondere eines Alkalimetallalkoholats wie Kalium-tert.-butylat. Man arbeitet zweckmäßig bei Reaktionstemperaturen zwischen 0 und 150°, vorzugsweise zwischen 70 und 120°.

Die Ausgangsstoffe der Formel IV sind in der Regel neu. Sie sind z.B. erhältlich durch Funktionalisierung der oben genannten Verbindungen der Formel  $R^1\text{-NH-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{OH}$  zu Verbindungen der Formel  $R^1\text{-NH-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-Z}$  und Reaktion mit Verbindungen der Formel III.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $R^1$  eine Guanidinophenylgruppe bedeutet, kann man eine entsprechende Aminophenylverbindung mit einem amidinierenden Mittel behandeln. Als amidinierendes Mittel ist 1-Amidino-3,5-dimethylpyrazol bevorzugt, das insbesondere in Form seines Nitrats eingesetzt wird. Man arbeitet zweckmäßig unter Zusatz einer Base wie Triethylamin oder Ethyl-diisopropylamin in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 120°, vorzugsweise 60 und 120°.

Weiterhin ist es möglich, in einer Verbindung der Formel I einen Rest  $R^3$  in einen anderen Rest  $R^3$  umzuwandeln, indem man einen Ester der Formel I verseift oder eine Carbonsäure der Formel I verestert.

Zur Veresterung kann man eine Säure der Formel I ( $R^3 = \text{H}$ ) mit einem Überschuß eines Alkohols der Formel  $R^3\text{-OH}$  ( $R^3 = \text{A}$  oder Benzyl) behandeln, zweckmäßig in Gegenwart einer starken Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100, vorzugsweise 20 und 50°.

Umgekehrt kann ein Ester der Formel I ( $R^3 = \text{A}$  oder Benzyl), in die entsprechende Säure der Formel I ( $R^3 = \text{H}$ ) umgewandelt werden, zweckmäßig durch Solvolyse oder Hydrogenolyse nach einer der oben angegebenen Methoden, z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 40°, vorzugsweise 10 und 30°.

Ferner ist es möglich, daß man einen Rest  $R^1$  und/oder  $R^2$  in einen anderen Rest  $R^1$  und/oder  $R^2$  umwandelt.

Insbesondere kann man primäre oder sekundäre Aminogruppen alkylieren, acylieren, amidinieren oder mit konventionellen Aminoschutzgruppen oder Alkyl- oder Arylsulfonylgruppen versehen bzw. in umgekehrter Weise durch Entfernung dieser Gruppen freisetzen.

Zur Herstellung eines Amidins der Formel I ( $R^1 = \text{Amidinophenyl}$ ) kann man an ein Nitril der Formel I ( $R^1 = \text{Cyanphenyl}$ ) Ammoniak anlagern. Die Anlagerung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an sich bekannter Weise a) das Nitril mit  $\text{H}_2\text{S}$  in ein Thioamid umwandelt, das mit einem Alkylierungsmittel, z.B.  $\text{CH}_3\text{I}$ , in den entsprechenden S-Alkyl-imidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit  $\text{NH}_3$  zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z.B. Ethanol in Gegenwart von HCl in den entsprechenden Imidoester umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt, oder c) das Nitril mit Lithiumbis-(trimethylsilyl)-amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.

Analog sind die entsprechenden N-Hydroxy-amidine der Formel I ( $R^1 = \text{durch HO-NH-C(=NH)-substituiertes Phenyl}$ ) aus den Nitrilen erhältlich, wenn man nach a) oder b), aber mit Hydroxylamin an Stelle von Ammoniak arbeitet. Diese Produkte können dann weiter derivatisiert werden, indem man sie z.B. mit Wasserstoffgas reduziert.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden.

Es ist auch möglich, Carbonsäuren der Formel I ( $R^3 = \text{H}$ ) durch Umsetzung mit entsprechenden Basen in ihre Metall- oder Ammoniumsalze umzuwandeln, z.B. ihre Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze.

Die Verbindungen der Formel I enthalten ein oder mehrere chirale Zentren und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in die Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch-aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optisch-aktiven Camphersulfonsäuren wie  $\beta$ -Camphersulfonsäure. Vorteilhaft ist auch eine Enantiomerentrennung mit Hilfe einer mit einem optisch aktiven Trennmittel (z.B. Dinitrobenzoyl-phenyl-glycin) gefüllten Säule; als Laufmittel eignet sich z.B. ein Gemisch Hexan/Isopropanol/ Acetonitril, z.B. im Volumenverhältnis 82:15:3.

Natürlich ist es auch möglich, optisch-aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe (z.B. solche der Formel II) verwendet, die bereits optisch-aktiv sind.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, zusammen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt wer-



den. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale oder rektale) oder parenterale Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalations-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Cellulose. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen; von Interesse sind speziell Lacktabletten und Kapseln mit magensattresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur rektalen Anwendung dienen Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate.

Für die Applikation als Inhalations-Spray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgasgemisch enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z.B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabfolgt werden. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Pharmaka, insbesondere aber in Analogie zu den in der EP-A-459 256 beschriebenen Verbindungen verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 5 mg und 1 g, insbesondere zwischen 50 und 500 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,1 und 20 mg/kg, insbesondere 1 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Ge schlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 8 ein, filtriert über eine Ionenaustauschersäule, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein, lyophilisiert gegebenenfalls und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder Kristallisation. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "4-piperidylethyl" stets "2-(4-piperidyl)-ethyl", "4-piperidylpropyl" stets "3-(4-piperidyl)-propyl" und "4-piperidylbutyl" stets "4-(4-piperidyl)-butyl". Ebenso bedeutet "4-piperazinylethyl" stets "2-(4-piperazinyl)-ethyl", "4-piperazinylpropyl" "3-(4-piperazinyl)-propyl" und "4-piperazinylbutyl" "4-(4-piperazinyl)-butyl". Eingeschlossen sind hierbei auch die mit Schutzgruppen versehenen Derivate, z.B. die BOC-geschützten Verbindungen.

### Beispiel 1

Zu einer Lösung von 1,9 g 2-N-BOC-Amino-3-(4-hydroxy-phenyl)-propansäuremethylester ("A") [erhältlich aus Tyrosin durch Veresterung mit Methanol und Einführung der BOC-Schutzgruppe] in 20 ml Dimethylformamid (DMF) gibt man 1 Äquivalent NaH und rührt 30 Min. bei Raumtemperatur. Danach fügt man 1,8g 3-p-N-BOC-Amidino-phenyl-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on [erhältlich durch Reaktion von p-Aminobenzonitril mit 2,3-Epoxypropan-1-ol zu p-(N-2,3-Dihydroxypropyl-amino)-benzonitril, Umsetzung mit Diethylcarbonat in Gegenwart von K-tert.-butylat zu 3-p-Cyan-phenyl-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on, Umsetzung mit H<sub>2</sub>S, Methyljodid und Ammonium-acetat zum Amidin, Einführung einer BOC-Schutzgruppe am Amidin und anschließende Veresterung mit Methansulfonylchlorid], gelöst in 10 ml DMF, hinzu und rührt erneut 15 Min. bei Raumtemperatur. Nach Entfernung des Lösungsmittels und üblicher Aufarbeitung erhält man das 3-p-BOC-Amidinophenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyloxazolidin-2-on.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 3-(4-N-BOC-Piperidyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-(4-N-BOC-Piperidyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;  
 mit 3-(4-N-BOC-Piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-(4-N-BOC-Piperidylmethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(4-N-BOC-Piperidylethyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-(4-N-BOC-Piperidylethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;  
 mit 3-(4-N-BOC-Piperidylpropyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-(4-N-BOC-Piperidylpropyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;  
 mit 3-(4-N-BOC-Piperidylbutyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-(4-N-BOC-Piperidylbutyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylmethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylethyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylpropyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylpropyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylbutyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylbutyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(1-Isopropyl-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-(1-Isopropyl-4-piperidyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;  
mit 3-(1-Methyl-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-(1-Methyl-4-piperidylmethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(4-N-BOC-Piperazinyloxy)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-(4-N-BOC-Piperazinyloxy)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(4-N-BOC-Piperazinyloxy)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-(4-N-BOC-Piperazinyloxy)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(4-N-BOC-Piperazinyloxy)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-(4-N-BOC-Piperazinyloxy)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperazinyloxy)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperazinyloxy)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperazinyloxy)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperazinyloxy)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperazinyloxy)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperazinyloxy)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on.

## Beispiel 2

Eine Lösung von 0,9 g 3-p-Cyan-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on [erhältlich nach Bsp. 1 durch Umsetzung von 2-N-BOC-Amino-3-(4-hydroxy-phenyl)-propan säuremethylester mit 3-p-Cyan-phenyl-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on] in 40 ml 10%iger methanolischer  $\text{NH}_3$ -Lösung wird an 0,6 g Raney-Ni bei Raumtemperatur und 1 bar bis zum Ende der  $\text{H}_2$ -Aufnahme hydriert. Nach Filtrieren und Eindampfen erhält man nach üblicher Aufarbeitung 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on.

Analog erhält man

aus 3-m-Cyan-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-m-Aminomethyl-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;  
aus 3-m-Cyan-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on

das  
3-m-Aminomethyl-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on

das  
3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-

2-on;

aus 3-o-Cyan-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on

das

3-o-Aminomethyl-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-

2-on;

aus 3-o-Cyan-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-aminoethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on das

3-o-Aminomethyl-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on.

### Beispiel 3

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 2-N-Butylsulfonyl-amino-3-(4-hydroxy-phenyl)-propan-säuremethylester ("B") [erhältlich aus Tyrosin durch Veresterung mit Methanol und Umsetzung mit Butylsulfonylchlorid] durch Umsetzung mit 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on [erhältlich durch Reaktion von 1-N-BOC-Amidino-4-amino-piperidin mit 2,3-Epoxypropan-1-ol zu 1-N-BOC-Amidino-4-(N-2,3-dihydroxy-propyl-amino)-piperidin, Umsetzung mit Diethylcarbonat in Gegenwart von K-tert.-butylat zu 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidyl)-5-hydroxy-methyl-oxazolidin-2-on und anschließende Veresterung mit Methansulfonylchlorid] das 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on.

Analog erhält man durch Umsetzung von "B"

mit 3-(4-N-BOC-Piperidyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das

3-(4-N-BOC-Piperidyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-

on;

mit 3-(4-N-BOC-Piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das

3-(4-N-BOC-Piperidylmethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(4-N-BOC-Piperidylethyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das

3-(4-N-BOC-Piperidylethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(4-N-BOC-Piperidylpropyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das

3-(4-N-BOC-Piperidylpropyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(4-N-BOC-Piperidylbutyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das

3-(4-N-BOC-Piperidylbutyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyloxazolidin-

2-on;

mit 3-(1-Ethyl-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das 3-(1-Ethyl-4-piperidyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das

3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylmethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-

methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylethyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das

3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-

methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylpropyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das

3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylpropyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-

methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylbutyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das

3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylbutyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-

methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(1-Isopropyl-4-piperidyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das

3-(1-Isopropyl-4-piperidyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-

2-on;

mit 3-(1-Methyl-4-piperidylmethyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das

3-(1-Methyl-4-piperidylmethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(4-N-BOC-Piperazinylethyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das

3-(4-N-BOC-Piperazinylethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(4-N-BOC-Piperazinylpropyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das

3-(4-N-BOC-Piperazinylpropyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(4-N-BOC-Piperazinylbutyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das

3-(4-N-BOC-Piperazinylbutyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperazinylethyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das

3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperazinylethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperazinylpropyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das

3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperazinylpropyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperazinylbutyl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das

3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperazinylbutyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on.

#### Beispiel 4

1,2 g 3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on [erhältlich nach Bsp. 1] werden in 60 ml Methanol suspendiert, mit 4 ml 2 N NaOH-Lösung versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand in Wasser aufgenommen, der pH-Wert durch Zugabe von verdünnter HCl auf 3 eingestellt und über einen sauren Ionenaustauscher filtriert. Das Filtrat wird über  $MgSO_4$  getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels und zusätzlicher Lyophilisation erhält man 3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on.

Analog erhält man durch Verseifung der Produkte aus Beispiel 1

3-(4-N-BOC-Piperidyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

3-(4-N-BOC-Piperidylmethyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

3-(4-N-BOC-Piperidylethyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

3-(4-N-BOC-Piperidylpropyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

3-(4-N-BOC-Piperidylbutyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylmethyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylethyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylpropyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylbutyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

3-(1-Isopropyl-4-piperidyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

3-(1-Methyl-4-piperidylmethyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

3-(4-N-BOC-Piperazinylethyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

3-(4-N-BOC-Piperazinylpropyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

3-(4-N-BOC-Piperazinylbutyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperazinylethyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperazinylpropyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperazinylbutyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on.

#### Beispiel 5

0,6 g 3-p-N-BOC-Amidino-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on [erhältlich nach Bsp. 4] werden in 40 ml 2 N HCl-Lösung auf Dioxanbasis suspendiert und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels und üblicher Aufarbeitung erhält man 3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid, F. 165° (Zers.).

Analog erhält man nach Entfernung der BOC-Schutzgruppe der Produkte aus Beispiel 4

3-(4-Piperidyl)-5-[p-(2-carboxy-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;

3-(4-Piperidylmethyl)-5-[p-(2-carboxy-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;

3-(4-Piperidylethyl)-5-[p-(2-carboxy-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;

3-(4-Piperidylpropyl)-5-[p-(2-carboxy-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;

3-(4-Piperidylbutyl)-5-[p-(2-carboxy-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;  
 3-(1-Amidino-4-piperidyl)-5-[p-(2-carboxy-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;  
 3-(1-Amidino-4-piperidylmethyl)-5-[p-(2-carboxy-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;  
 3-(1-Amidino-4-piperidylethyl)-5-[p-(2-carboxy-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;  
 3-(1-Amidino-4-piperidylpropyl)-5-[p-(2-carboxy-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;

rid;

3-(1-Amidino-4-piperidylbutyl)-5-[p-(2-carboxy-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;  
 3-(1-Isopropyl-4-piperidyl)-5-[p-(2-carboxy-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;  
 3-(1-Methyl-4-piperidylmethyl)-5-[p-(2-carboxy-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;  
 3-(4-Piperazinyloethyl)-5-[p-(2-carboxy-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;  
 3-(4-Piperazinylopropyl)-5-[p-(2-carboxy-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;  
 3-(4-Piperazinylobutyl)-5-[p-(2-carboxy-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;  
 3-(1-Amidino-4-piperazinyloethyl)-5-[p-(2-carboxy-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;

rid;

3-(1-Amidino-4-piperazinylopropyl)-5-[p-(2-carboxy-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;

3-(1-Amidino-4-piperazinylobutyl)-5-[p-(2-carboxy-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid.

## Beispiel 6

0,6 g 3-p-N-BOC-Amidino-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on [erhältlich nach Bsp. 1] werden in 40 ml 2 N HCl-Lösung auf Dioxanbasis suspendiert und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels und üblicher Aufarbeitung erhält man 3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid, F. 132-133°.

Analog erhält man nach Entfernung der BOC-Schutzgruppe der Produkte aus Beispiel 1

3-(4-Piperidyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;  
 3-(4-Piperidylmethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;  
 3-(4-Piperidylethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;  
 3-(4-Piperidylpropyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;  
 3-(4-Piperidylbutyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;  
 3-(1-Amidino-4-piperidyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;

3-(1-Amidino-4-piperidylmethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;

3-(1-Amidino-4-piperidylethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;

3-(1-Amidino-4-piperidylpropyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;

3-(1-Amidino-4-piperidylbutyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;

3-(1-Isopropyl-4-piperidyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;

3-(1-Methyl-4-piperidylmethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;

3-(4-Piperazinyloethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;

3-(4-Piperazinylopropyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;

3-(4-Piperazinylobutyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;

3-(1-Amidino-4-piperazinyloethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;

3-(1-Amidino-4-piperazinylopropyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid;

3-(1-Amidino-4-piperazinylobutyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid.

**Beispiel 7**

Analog Beispiel 4 erhält man ausgehend von 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidyl)-5-[p-(2-methoxy-carbonyl-2-N-butyl-sulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on [erhältlich nach Bsp. 3] durch Verseifung das 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on.

Analog erhält man durch Verseifung

von 3-(4-N-BOC-Piperidyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on:

3-(4-N-BOC-Piperidyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

von 3-(4-N-BOC-Piperidylmethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butyl-sulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on:

3-(4-N-BOC-Piperidylmethyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

von 3-(4-N-BOC-Piperidylethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butyl-sulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on:

3-(4-N-BOC-Piperidylethyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

von 3-(4-N-BOC-Piperidylpropyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butyl-sulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on:

3-(4-N-BOC-Piperidylpropyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

von 3-(4-N-BOC-Piperidylbutyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butyl-sulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on:

3-(4-N-BOC-Piperidylbutyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

von 3-(1-Ethyl-4-piperidyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on:

3-(1-Ethyl-4-piperidyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

von 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylmethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on:

3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylmethyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

von 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on:

3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylethyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

von 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylpropyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on:

3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylpropyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

von 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylbutyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on:

3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperidylbutyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

von 3-(1-Isopropyl-4-piperidyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on:

3-(1-Isopropyl-4-piperidyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

von 3-(1-Methyl-4-piperidylmethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butyl-sulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on:

3-(1-Methyl-4-piperidylmethyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

von 3-(4-N-BOC-Piperazinylethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butyl-sulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on:

3-(4-N-BOC-Piperazinylethyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

von 3-(4-N-BOC-Piperazinylpropyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on:

3-(4-N-BOC-Piperazinylpropyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

von 3-(4-N-BOC-Piperazinylbutyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on:

3-(4-N-BOC-Piperazinylbutyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

von 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperazinylethyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on:

3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperazinylethyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxa-

zolidin-2-on;

von 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperazinylpropyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on:

3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperazinylpropyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxa-

zolidin-2-on;

von 3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperazinylbutyl)-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on:

3-(1-N-BOC-Amidino-4-piperazinylbutyl)-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxa-

zolidin-2-on.

### Beispiel 8

Zu einer Lösung von 0,6 g 3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on in 20 ml THF fügt man 20 ml 20%ige NaOH-Lösung hinzu und rührt 24 Std. bei Raumtemperatur. Man erhält nach Entfernung des Lösungsmittels und Gefriertrocknung 3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on-Na-Salz, F. 120-121°.

Analog erhält man

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[p-(carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on-Na-Salz;

3-p-Aminophenyl-5-[p-(carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on-Na-Salz;

3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[p-(carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on-Na-Salz.

### Beispiel 9

Eine Lösung von 0,2 g 1-Amidino-3,5-dimethylpyrazol-nitrat in 17 ml Dioxan und 5 ml Wasser wird mit 0,17 ml Ethyldiisopropylamin versetzt und 15 Min. gerührt. Anschließend gibt man 0,4 g 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on hinzu, kocht das Gemisch 30 Std., dampft ein und arbeitet wie üblich auf. Man erhält 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[p-(2-methoxy-carbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on.

Analog erhält man

aus 3-m-Aminomethylphenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on das

3-m-Guanidinomethyl-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

aus 3-m-Aminomethyl-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on das

3-m-Guanidinomethyl-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butyl-sulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-Aminomethyl-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on das

3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butyl-sulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

aus 3-o-Aminomethyl-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on das

3-o-Guanidinomethyl-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butyl-sulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

aus 3-o-Aminomethyl-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on das

3-o-Guanidinomethyl-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on.

### Beispiel 10

Man leitet in eine Lösung von 1,2 g 3-p-Cyan-phenyl-5-[p-(2-methoxy-carbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on [erhältlich nach Bsp. 1 durch Umsetzung von 2-N-Butylsulfonyl-amino-3-(4-hydroxy-phenyl)-propansäuremethylester mit 3-p-Cyan-phenyl-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on] in 50 ml Pyridin und 7 ml Triethylamin bei -10° H<sub>2</sub>S-Gas bis zur Sättigung ein. Anschließend rührt man 14 Std. bei Raumtemperatur, dampft ein, löst den Rückstand in 50 ml Aceton und versetzt mit 9 ml Methyljodid. Nachdem man erneut 6 Std. gerührt hat, filtriert man ab, wäscht den Rückstand mit 5 ml Aceton, löst denselben in 30 ml Methanol, gibt 4,6 g Ammoniumacetat

hinzu und rührt 24 Std. bei Raumtemperatur. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, F. 162-163°.

Analog erhält man

aus 3-m-Cyan-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on

5 das

3-m-Amidino-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;  
aus 3-p-Cyan-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on das

3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, F. 159-160°;

aus 3-p-Cyan-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-p-toluolsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on das

3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-p-toluolsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

aus 3-m-Cyan-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-p-toluolsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on das

3-m-Amidino-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-p-toluolsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on.

### Beispiel 11

Analog Beispiel 4 erhält man ausgehend von 3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on [erhältlich nach Bsp. 10] durch Verseifung das 3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, F. 236-237°.

Analog erhält man durch Verseifung

von 3-m-Amidino-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on das

3-m-Amidino-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

von 3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-p-toluolsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on das

3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-p-toluolsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

von 3-m-Amidino-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-p-toluolsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on das

3-m-Amidino-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-p-toluolsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on.

### Beispiel 12

1,37 g 3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-ethyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on [erhältlich nach Bsp. 1 durch Umsetzung von 2-N-Ethyl-amino-3-(4-hydroxy-phenyl)-propansäuremethylester mit 3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-methan-sulfonylmethyl-oxazolidin-2-on], werden in 50 ml Methanol gelöst und an Raney-Nickel hydriert. Anschließend wird die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Das erhaltene Produkt wird mit 20 ml Essigsäureethylester in der Wärme behandelt und das Produkt nach Abkühlen abgesaugt. Man erhält 3-p-Amidinophenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-ethyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on.

Analog erhält man durch reduktive Spaltung der 5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-Gruppe

aus 3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-isopropyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on das

3-p-Amidinophenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-isopropyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-acetyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on das

3-p-Amidinophenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-acetyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-propionyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on das

3-p-Amidinophenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-propionyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on das

3-p-Amidinophenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

aus 3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-tert.-butyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on das

3-p-Amidinophenyl-5-[p-(2-methoxycarbonyl-2-N-tert.-butyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on.



**Beispiel 13**

Analog Beispiel 4 erhält man durch Verseifung der entsprechenden Ester aus Beispiel 12 die folgenden Carbonsäuren:

- 5 3-p-Amidinophenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-ethyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Amidinophenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-isopropyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Amidinophenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-acetyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Amidinophenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-propionyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Amidinophenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;  
 10 3-p-Amidinophenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-tert.-butyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on.

**Beispiel 14**

Analog Beispiel 4 erhält man durch Verseifung der entsprechenden Ester aus Beispiel 9 die folgenden Carbonsäuren:

- 15 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;  
 3-m-Guanidinomethyl-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;  
 3-m-Guanidinomethyl-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;  
 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;  
 20 3-o-Guanidinomethyl-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-butylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;  
 3-o-Guanidinomethyl-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on.

**Beispiel 15**

25 Analog Beispiel 5 erhält man durch Abspaltung der BOC-Schutzgruppe ausgehend von den Produkten aus Beispiel 14 die folgenden Verbindungen:

- 3-p-Guanidinomethyl-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;  
 3-m-Guanidinomethyl-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;  
 30 3-o-Guanidinomethyl-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on.

**Beispiel 16**

0,5 g 3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-benzyloxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on [erhältlich durch Umsetzung von 2-N-BOC-Amino-3-(4-hydroxy-phenyl)-propansäure-benzylester, welches man aus Tyrosin durch Einführung der BOC-Schutzgruppe und Veresterung mit Benzylalkohol erhält, mit 3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-methan-sulfonylmethyl-oxazolidin-2-on zu 3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-benzyloxycarbonyl-2-N-BOC-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on und anschließende Behandlung mit Trifluoressigsäure] werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und mit 1 Äquivalent Propansulfonsäurechlorid und 2 Äquivalenten Triethylamin unter Eiskühlung umgesetzt. Nach einer Stunde wäscht man die Reaktionslösung mit verdünnter Salzsäure (2 mal) und Wasser und engt die organische Phase nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat ein. Das Produkt wird durch Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether und durch Chromatographie an Kieselgel (Toluol/Aceton 4:1) gereinigt. Man erhält 3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-benzyloxy-carbonyl-2-N-propylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on; FAB-MS: m/e 635 (M+H<sup>+</sup>).

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-benzyloxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on

mit Ethansulfonsäurechlorid das

3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-benzyloxycarbonyl-2-N-ethylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit Toluolsulfonsäurechlorid das

50 3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-benzyloxycarbonyl-2-N-toluolsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit Benzylsulfonsäurechlorid das

3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-benzyloxycarbonyl-2-N-benzylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit Hexansulfonsäurechlorid das

55 3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-benzyloxycarbonyl-2-N-hexylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit Pentansulfonsäurechlorid das

3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-benzyloxycarbonyl-2-N-pentylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-

methyl-oxazolidin-2-on;

mit Hexadekansulfonsäurechlorid das

3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-benzyloxycarbonyl-2-N-hexadekanylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit Butansäurechlorid das

3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-benzyloxycarbonyl-2-N-butanoyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit Pentansäurechlorid das

3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-benzyloxycarbonyl-2-N-pentanoyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit Hexansäurechlorid das

3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-benzyloxycarbonyl-2-N-hexanoyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit Benzoessäurechlorid das

3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-benzyloxycarbonyl-2-N-benzoyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 1-Naphthalinsäurechlorid das

3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-benzyloxycarbonyl-2-N-(1-naphthoyl-amino)-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

mit 2-Naphthalinsäurechlorid das

3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-benzyloxycarbonyl-2-N-(2-naphthoyl-amino)-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on.

### Beispiel 17

Zur Spaltung des Benzylesters und des Oxadiazolinringes werden 0,4 g 3-p-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-5-[p-(2-benzyloxy-carbonyl-2-N-propylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on in 10 ml Dichlormethan gelöst und nach Zusatz von 1 ml Essigsäure, 0,5 ml Wasser und 5 ml Methanol sowie 0,1 g Palladium/Aktivkohle (10%) bei Raumtemperatur mit Wasserstoff behandelt. Nach 30 Minuten filtriert man den Katalysator ab, engt die Reaktionslösung ein und erhält das 3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-propylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, F. 200° (Zers.).

Analog erhält man durch Hydrierung der Produkte aus Beispiel 16

3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-ethylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, F. 212° (Zers.);

3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-toluolsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, F. 205° (Zers.);

3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-benzylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, F. 211° (Zers.);

3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-hexylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, F. 198° (Zers.);

3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-pentylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, F. 215° (Zers.);

3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-hexadekanylsulfonyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, F. 220° (Zers.);

3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-butanoyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, F. 190° (Zers.);

3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-pentanoyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, F. 195° (Zers.);

3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-hexanoyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, F. 188° (Zers.);

3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-benzoyl-amino-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, F. 204° (Zers.);

3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-(1-naphthoyl-amino)-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on;

3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-carboxy-2-N-(2-naphthoyl-amino)-ethyl)-phenoxy]-methyl-oxazolidin-2-on, F. 226° (Zers.).

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat werden in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

**Beispiel B: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

**Beispiel C: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

**Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

**Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

**Beispiel F: Dragees**

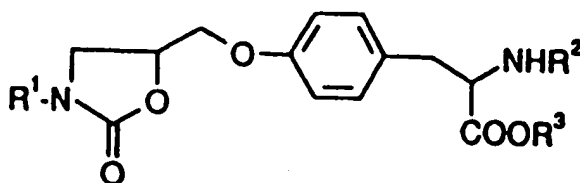
Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

**Beispiel G: Kapseln**

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

**Beispiel H: Ampullen**

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

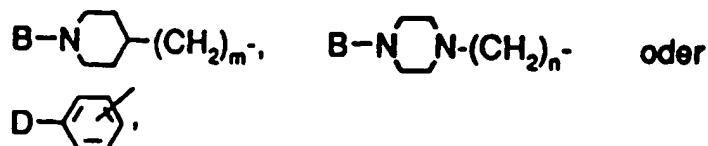
**Patentansprüche****1. Oxazolidinon-Derivate der Formel I**

I,

worin

R<sup>1</sup>

5



10

R<sup>2</sup> H, A, Ac, A-SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, Ar-SO<sub>2</sub><sup>-</sup> oder eine konventionelle Aminoschutzgruppe,

15

R<sup>3</sup> H, A, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, Ar oder Ar-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub><sup>-</sup>,

A Alkyl mit 1 bis 16 C-Atomen,

B H, A oder H<sub>2</sub>N-C(=NH)-,

20

D H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>N-C(=NH)- oder H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH-CH<sub>2</sub>-, wobei die primären Aminogruppen auch mit konventionellen Aminoschutzgruppen versehen sein können,

Ac Alkanoyl mit 1 bis 10 C-Atomen oder Aroyl mit 7 bis 11 C-Atomen,

25

Ar unsubstituiertes oder durch A, Cl, Br, I, OA, OH, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NHA und/oder NA<sub>2</sub> mono- oder disubstituiertes Phenyl oder Benzyl,

m 0, 1, 2, 3 oder 4,

30

n 2, 3 oder 4 und

k 1, 2, 3 oder 4,

35

bedeuten,  
sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

2. Enantiomere oder Diastereomere der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1.

40

3.

(a) 3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-amino-2-carboxy-ethyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

(b) 3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-amino-2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

45

(c) 3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-N-butylsulfonyl-amino-2-carboxy-ethyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

(d) 3-p-Amidinophenyl-5-[p-(2-N-p-toluolsulfonyl-amino-2-carboxy-ethyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on;

50

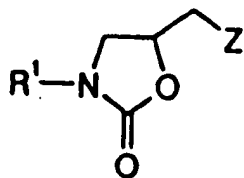
(e) 3-p-Amidino-phenyl-5-[p-(2-N-butylsulfonyl-amino-2-methoxy-carbonyl-ethyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-2-on,

sowie die physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze der genannten Verbindungen.

55 4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, oder daß man

(b) eine Verbindung der Formel II



II,

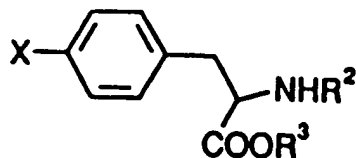
worin

$\text{R}^1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt

und

$\text{Z}$  Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel III



III,

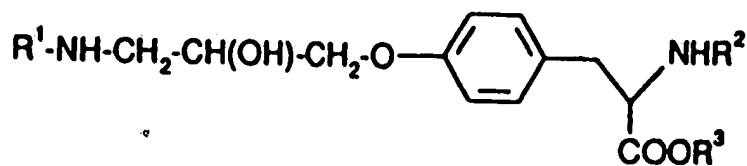
worin

$\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  die angegebenen Bedeutungen haben

und

$\text{X}$  OH oder einen aus OH ableitbaren salzartigen Rest bedeutet, umgesetzt, oder daß man

(c) eine Verbindung der Formel IV

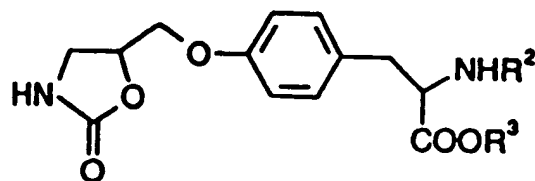


IV,

worin

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  die angegebenen Bedeutungen haben, mit einem reaktionsfähigen Derivat der Kohlensäure umgesetzt, oder daß man

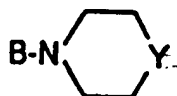
(d) eine Verbindung der Formel V



V,

worin

R² und R³ die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel VI



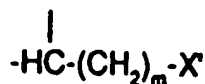
VI,

worin

B die angegebene Bedeutung hat

und

Y



oder >N-(CH₂)ₙ-X',

worin m und n die bereits angegebenen Bedeutungen haben und

X' Cl, Br, I oder eine andere leicht verdrängbare Abgangsgruppe ist, bedeutet,

umsetzt, oder daß man

(e) zur Herstellung einer Guanidinomethylverbindung der Formel I (R¹ = einfach durch H₂N-C(=NH)-NH-CH₂-substituierter Phenylrest) eine Aminoverbindung entsprechend der Formel I, die jedoch anstelle des Restes R¹ eine Aminomethylphenylgruppe enthält, mit einem amidinierenden Mittel behandelt, oder daß man

(f) einen Rest R² in einen anderen Rest R³ umwandelt, indem man einen Ester der Formel I verseift, oder eine Carbonsäure der Formel I verestert, oder daß man

(g) (einen) Rest(e) R¹ und/oder R² in (einen) andere(n) Rest(e) R¹ und/oder R² umwandelt, und/oder daß man

(h) eine Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze überführt.

5. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbfüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Darreichungsform bringt.

6. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I, gemäß Anspruch 1, und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

7. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung von Arzneimitteln.
8. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Krankheiten.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 95 11 6483

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
A	EP-A-0 605 729 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO.) * Seite 3 *	1,6	C07D263/24 A61K31/42
A	EP-A-0 511 031 (DELALANDE S.A.) * Seite 2 * * Seite 15, Zeile 50 - Zeile 53 *	1,6	
A	EP-A-0 352 781 (E.I DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) * Seite 7 - Seite 9 * * Spalte 45 - Spalte 51, Zeile 35 *	1,6	
A	EP-A-0 086 403 (MERCK PATENT GMBH) * Seite 1 - Seite 2 *	1,6	
A	GB-A-834 968 (A.H ROBINS COMPANY, INC.) * Seite 1 *	1,6	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			C07D
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort <b>BERLIN</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>15. Februar 1996</b>	Prüfer <b>Kyriakakou, G</b>
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b> X : von besonderer Bedeutung als als betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			



? t 2/9

2/9/1

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI

(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

010726442 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 96-223397/199623

XRAM Acc No: C96-070937

**New N-substd. 5-phenoxyethyl-2-oxazolidinone derivs. - useful as integrin antagonists for treating thrombosis, stroke, angina, osteoporosis, renal failure, tumour metastasis**

Patent Assignee: MERCK PATENT GMBH (MERE )

Inventor: BERNOTAT-DANIELOWSKI S; FITTSCHEN C; GANTE J; JURASZYK H; MELZER G; RADDATZ P; WIESNER M; WURZIGER H

Number of Countries: 032 Number of Patents: 020

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
EP 710657	A1	19960508	EP 95116483	A	19951019	C07D-263/24	199623 B
DE 19509093	A1	19960509	DE 1009093	A	19950316	C07D-413/06	199624
AU 9534523	A	19960509	AU 9534523	A	19951027	C07D-263/24	199626
CZ 9502858	A3	19960515	CZ 952858	A	19951101	C07D-413/06	199627
NO 9504366	A	19960503	NO 954366	A	19951101	C07D-263/20	199627
FI 9505223	A	19960503	FI 955223	A	19951101	C07D-000/00	199632
SK 9501358	A3	19960605	SK 951358	A	19951031	C07D-413/06	199632
CA 2161857	A	19960503	CA 2161857	A	19951031	C07D-263/24	199635
ZA 9509212	A	19960925	ZA 959212	A	19951031	C07D-000/00	199643
JP 8225550	A	19960903	JP 95308586	A	19951102	C07D-263/24	199645
HU 74093	T	19961128	HU 953131	A	19951102	C07D-261/16	199712
BR 9505039	A	19971021	BR 955039	A	19951101	C07D-263/24	199749
CN 1130626	A	19960911	CN 95118144	A	19951101	C07D-263/24	199801
MX 9504630	A1	19970101	MX 954630	A	19951103	A61K-031/33	199816
EP 710657	B1	19980826	EP 95116483	A	19951019	C07D-263/24	199838
DE 59503324	G	19981001	DE 503324	A	19951019	C07D-263/24	199845
			EP 95116483	A	19951019		
AU 698987	B	19981112	AU 9534523	A	19951027	C07D-263/24	199906
ES 2123889	T3	19990116	EP 95116483	A	19951019	C07D-263/24	199909
TW 347388	A	19981211	TW 95111533	A	19951101	C07D-263/06	199920
NO 305246	B1	19990426	NO 954366	A	19951101	C07D-263/20	199923

Priority Applications (No Type Date): DE 1009093 A 19950316; DE 4439110 A 19941102

Cited Patents: EP 352781; EP 511031; EP 605729; EP 86403; GB 834968

Patent Details:

Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent

EP 710657 A1 G 24

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE

DE 19509093 A1 18

ZA 9509212 A 56

EP 710657 B1 G

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LT LU LV NL PT SE SI

DE 59503324 G Based on EP 710657

AU 698987 B Previous Publ. AU 9534523

ES 2123889 T3 Based on EP 710657

NO 305246 B1 Previous Publ. NO 9504366

Abstract (Basic): EP 710657 A

Oxazolidone derivs. of formula (I) and their enantiomers, diastereomers and salts are new. R1 = a gp. of formula (i)-(iii); R2 = H, A, Ac, SO2A, SO2Ar or a protecting gp.; R3 = H, A, 3-7C cycloalkyl,

Ar or (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>Ar; A = 1-16C alkyl; B = H, A or C(NH)NH<sub>2</sub>; D = CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(NH)NH<sub>2</sub> or CH<sub>2</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>, where the NH<sub>2</sub> gps. are opt. protected; Ac = 1-10C alkanoyl or 7-11C aroyl; Ar = phenyl or benzyl (opt. subst. by 1-2 of A, Cl, Br, I, OA, OH, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NHA and NA<sub>2</sub>); m = 0-4; n = 2-4; k = 1-4.

USE - (I) are integrin antagonists, esp. inhibitors of the interaction of beta3 or beta5 integrin receptors with ligands. (I) inhibit the binding of fibrinogen, fibronectin and von-Willebrand factor to platelets. (I) inhibit the binding of these and other adhesive proteins to receptors of various cells. (I) are useful for treating thrombosis, stroke, cardiac infarct, angina, osteolytic diseases (esp. osteoporosis), angiogenesis and restenosis after angioplasty, ischaemia, inflammation, arteriosclerosis and acute renal failure. (I) inhibit tumour metastasis and aid removal of tumour cells by preventing microthrombi that prevent their detection by the immune system. They also have antimicrobial activity (antiseptics), against bacteria, fungi and yeasts, and so are useful in foreign bodies such as implants and catheters.

Dosage is 0.1-20 (esp. 1-10) mg/kg/day, parenterally, rectally, by inhalation etc. and pref. orally.

Dwg.0/0

Title Terms: NEW; N; SUBSTITUTE; PHENOXYMETHYL; OXAZOLIDINONE; DERIVATIVE; USEFUL; ANTAGONIST; TREAT; THROMBOSIS; STROKE; ANGINA; OSTEOPOROSIS; RENAL; FAIL; TUMOUR; METASTASIS

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): A61K-031/33; C07D-000/00; C07D-261/16; C07D-263/06; C07D-263/20; C07D-263/24; C07D-413/06

International Patent Class (Additional): A61K-031/41; A61K-031/42; A61K-031/445; A61K-031/495; C07D-263/26; C07D-413/02; C07D-413/04; C07D-413/10; C07D-413/12; C07D-211-26; C07D-263-24; C07D-413/06; C07D-271-06

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B07-E01; B14-A01; B14-A04; B14-C03; B14-F01D; B14-F02D; B14-F04; B14-F07; B14-H01B; B14-L06; B14-N01; B14-N10; B14-N16

Chemical Fragment Codes (M2):

```
*01* C316 F011 F012 F013 F014 F015 F433 F553 F610 G010 G011 G012 G013
      G014 G015 G016 G019 G020 G021 G030 G040 G050 G100 G111 G112 G113
      G221 G553 G563 H100 H101 H102 H103 H141 H142 H143 H181 H182 H183 H2
      H201 H202 H211 H212 H341 H342 H343 H401 H402 H403 H404 H441 H442
      H443 H444 H5 H541 H542 H543 H602 H603 H604 H608 H609 H641 H642 H643
      H8 J0 J011 J012 J171 J241 J261 J271 J331 J371 J5 J521 K353 L143 L199
      L250 L310 L320 L340 L399 L410 L463 L499 L9 L922 M210 M211 M212 M213
      M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233
      M240 M262 M271 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314
      M315 M321 M322 M323 M332 M342 M343 M349 M371 M373 M383 M391 M392
      M393 M413 M510 M521 M522 M531 M532 M533 M540 M541 M630 M640 M650
      M710 M903 M904 N103 N105 P220 P241 P420 P520 P522 P523 P631 P633
      P714 P723 P813 P814 9623-04801-N

*02* F011 F012 F013 F014 F015 F433 F553 F610 G010 G011 G012 G013 G019
      G100 H100 H181 H182 H2 H201 H202 H211 H212 H401 H481 H602 H603 H604
      H681 J011 J271 J5 J521 L250 L310 L320 L340 L399 L410 L463 L499 L9
      L922 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224
      M225 M226 M231 M232 M233 M262 M272 M273 M280 M281 M282 M311 M312
      M313 M314 M321 M322 M323 M332 M342 M353 M373 M383 M391 M392 M393
      M413 M510 M521 M522 M530 M531 M532 M533 M540 M710 M903 M904
      9623-04802-N

*03* C316 F011 F014 F433 F553 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G016 G019
      G020 G021 G030 G040 G050 G100 G111 G112 G113 G221 G553 G563 H1 H100
      H101 H102 H103 H121 H141 H142 H143 H181 H182 H183 H201 H202 H211
      H341 H342 H343 H4 H401 H402 H403 H404 H405 H441 H442 H443 H444 H481
      H5 H541 H542 H543 H602 H603 H604 H608 H609 H641 H642 H643 H8 J0 J011
      J012 J171 J241 J261 J271 J331 J371 K353 L143 L199 L250 L310 L320
      L340 L399 L410 L463 L499 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220
      M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M262 M271 M272
```

M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M321 M322 M323  
M332 M342 M343 M349 M371 M373 M383 M391 M392 M393 M413 M414 M510  
M520 M521 M531 M532 M533 M540 M541 M710 M903 M904 9623-04803-N

Generic Compound Numbers: 9623-04801-N; 9623-04802-N; 9623-04803-N  
?